

(11) Número de Publicação: **PT 1658054 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 9/20** (2006.01) **A61K 31/515** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01) **A61K 31/5513**  
(2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

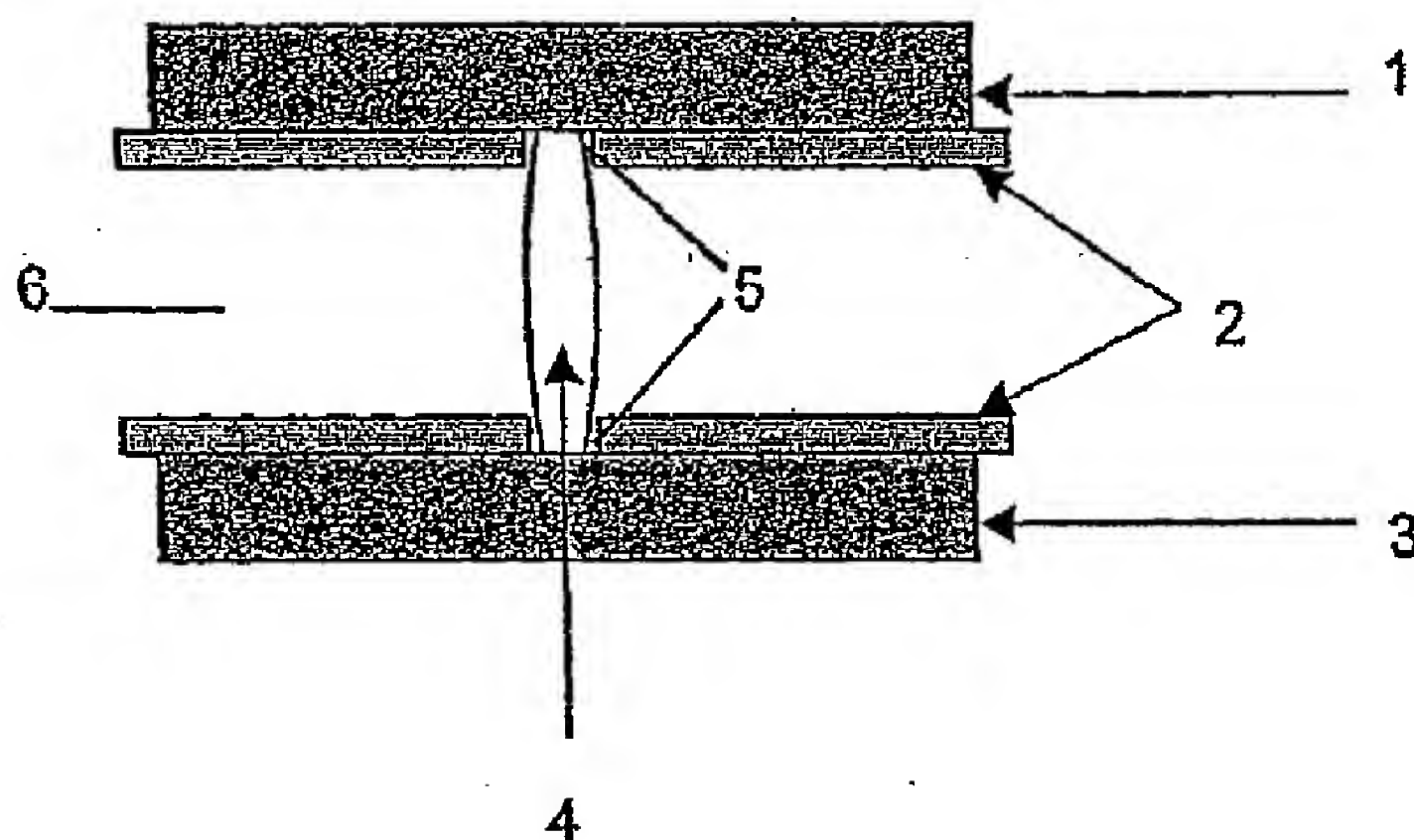
<p>(22) Data de pedido: <b>2004.08.05</b></p> <p>(30) Prioridade(s): <b>2003.08.06 DE 10336400</b> <b>2003.12.24 DE 10361596</b> <b>2004.04.22 DE</b> <b>102004020220 2004.07.01 DE</b> <b>102004032051</b></p> <p>(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.05.24</b></p> <p>(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.06.27</b> <b>082/2007</b></p>	<p>(73) Titular(es): <b>GRÜNENTHAL GMBH</b> <b>ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN</b> <b>DE</b></p> <p>(72) Inventor(es): <b>HEINRICH KUGELMANN</b> <b>DE</b> <b>JOHANNES BARTHOLOMÄUS</b> <b>DE</b> <b>ELISABETH ARKENAU-MARIC, DR.</b> <b>DE</b></p> <p>(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA</b> <b>R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA</b> <b>PT</b></p>
--	--

(54) Epígrafe: **"FORMA DE DOSAGEM QUE ESTÁ SALVAGUARDADA DE ABUSO"**

(57) Resumo:

RESUMO**"Forma de dosagem que está salvaguardada de abuso"**

A invenção refere-se a uma forma de dosagem que é termoformada sem ser extrudida e que está salvaguardada de abuso, compreendendo pelo menos um polímero sintético ou natural possuindo uma resistência à rotura de pelo menos 500 N em adição a uma ou mais substâncias activas que possam ser objecto de abuso e opcionalmente adjuvantes fisiologicamente aceitáveis. A invenção refere-se também a um método correspondente para produção da dita forma de dosagem.



DESCRIÇÃO**"Forma de dosagem que está salvaguardada de abuso"**

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem à prova de abuso, termoformada por extrusão sem descoloração e contendo, em adição a um ou mais ingredientes activos de abuso potencial (A) opcionalmente em conjunto com substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis (B), pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), em que o componente (C) e o componente opcionalmente presente (D) exibem cada um uma resistência à rotura de pelo menos 500 N, e a um processo para a produção da forma de dosagem de acordo com a invenção.

Muitos ingredientes activos farmacêuticos, para além de terem uma actividade excelente na sua aplicação apropriada, têm também um potencial de abuso, *i.e.* podem ser utilizados por um abusador para potenciarem efeitos diferentes dos pretendidos. Os opiáceos, por exemplo, que são altamente activos no combate da dor severa a muito severa, são frequentemente utilizados por abusadores para induzir um estado de narcose ou euforia.

Para tornar o abuso possível, as formas de dosagem correspondentes, tais como comprimidos ou cápsulas são cominuídas, por exemplo trituradas num almofariz, pelo abusador, o ingrediente activo é extraído do pó resultante utilizando, de preferência um líquido aquoso e a solução resultante, opcionalmente após ter sido filtrada através de lã de algodão ou de um papel absorvente de celulose, é administrada parentericamente, em particular por via intravenosa. Um fenómeno adicional deste tipo de administração, em comparação com a administração abusiva oral é um aumento mais acelerado dos níveis do ingrediente activo dando ao abusador o efeito desejado, designadamente o "coice" ou "arremesso". Este coice também é obtido se a forma de dosagem em pó for administrada nasalmente, *i.e.* se for inalada. Uma vez que as formas de dosagem de libertação controlada que contêm ingredientes activos com potencial de abuso não dão origem ao coice desejado pelo abusador quando tomadas oralmente, mesmo em quantidades abusivamente

elevadas, essas formas de dosagem são também cominuídas e extraídas de forma a serem abusadas.

O documento US-A-4070494 propôs a adição de um agente entumescível à forma de dosagem de modo a prevenir o abuso. Quando é adicionada água para extrair o ingrediente activo, este agente incha e assegura que o filtrado separado do gel contém apenas uma pequena quantidade de ingrediente activo.

O comprimido multicamadas revelado em WO 95/20947 tem por base uma abordagem similar para prevenir o abuso parentérico, o referido comprimido contendo o ingrediente activo com potencial de abuso e pelo menos um formador de gel, cada um em camadas diferentes.

O documento WO 03/015531 A2 revela outra abordagem para prevenção do abuso parentérico. Uma forma de dosagem contendo um opióide analgésico e um corante como agente aversivo é aí descrito. A cor libertada por alteração com a forma de dosagem tem a intenção de desencorajar o abusador da utilização da forma de dosagem que foi marcada.

Outra opção conhecida para complicar o abuso envolve a adição de antagonistas dos ingredientes activos à forma de dosagem, por exemplo naloxona no caso de opióides ou compostos que provoquem uma resposta fisiológica de defesa, tal como por exemplo raiz de ipecacuanha (ipecac).

No entanto, como na maioria dos casos de abuso é ainda necessário pulverizar a forma de dosagem que compreende um ingrediente activo adequado para abuso, constituiu o objecto da presente invenção complicar ou evitar a pulverização que precede o abuso da forma de dosagem utilizando os meios convencionalmente disponíveis para um abusador potencial e, deste modo proporcionar uma forma de dosagem sólida para ingredientes activos com potencial de abuso que assegura o efeito terapêutico desejado quando administrada correctamente, mas a partir da qual os ingredientes activos não podem ser convertidos numa forma adequada para abuso simplesmente por pulverização.

O dito objecto foi alcançado sendo providenciada a forma

de dosagem à prova de abuso termoformada por extrusão sem descoloração de acordo com a invenção que contém, em adição a um ou mais ingredientes activos com potencial de abuso (A), pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), em que o componente (C) e o componente opcionalmente presente (D) exibem, cada um uma resistência à rotura de pelo menos 500 N.

A utilização de polímeros possuindo a resistência à rotura mínima estabelecida (medida conforme estabelecido no pedido), preferivelmente em quantidades tais que a forma de dosagem exhibe também essa resistência mínima à rotura de pelo menos 500 N, torna possível evitar a pulverização da forma de dosagem utilizando meios convencionais, complicando assim consideravelmente ou prevenindo o abuso subsequente.

Se a cominuição for inadequada, a administração parentérica, em particular intravenosa, não pode ser realizada com segurança ou a extracção do ingrediente dessa forma demora demasiado tempo para o abusador ou não há "coice" quando tomada oralmente, uma vez que a libertação não é instantânea.

De acordo com a invenção, cominuição é entendida como significando pulverização da forma de dosagem com meios convencionais que estão disponíveis para um abusador, tais como por exemplo um almofariz e pilão, um martelo, um malho ou outro meio usual para pulverização por aplicação de força.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é assim adequada para prevenir o abuso parentérico, nasal e/ou oral de ingredientes activos, preferivelmente de ingredientes activos farmacêuticos com potencial de abuso.

Os ingredientes activos farmacêuticos com potencial de abuso são conhecidos dos peritos na arte, assim como o são as suas quantidades a serem utilizadas e os processos para a sua produção, e podem estar presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção como tal, na forma dos seus derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres ou em cada caso na forma dos compostos fisiologicamente aceitáveis

correspondentes, em particular na forma dos seus sais ou solvatos, como racematos ou estereoisómeros. A forma de dosagem de acordo com a invenção é também adequada para a administração de dois ou mais ingredientes activos farmacêuticos numa forma de dosagem. A forma de dosagem contém preferivelmente apenas um ingrediente activo específico.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é em particular adequada para prevenir o abuso de um ingrediente activo farmacêutico seleccionado de entre o grupo constituído por opióides, tranquilizantes, preferivelmente benzodiazepinas, barbituratos, estimulantes e outros narcóticos.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é muito particularmente adequada para prevenir o abuso de um opióide, tranquilizante ou outro narcótico seleccionado de entre o grupo constituído por N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)-*a*-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(*a*-metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), benzilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5*a*-epoxi-7*a*[(*S*)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, dimetilcarbamato de (7-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-ilo) (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/*D*-norpseudoefedrina), 4-óxido de 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-di-hidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-

benzodiazepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-2,3,7,11*b*-tetra-hidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 $\beta$ -benzoiloxi-2 $\beta$ (1*aH*,5*aH*)-tropancarboxilate] (cocaina), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinan-6*a*-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclo-hexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfan, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-6*a*-morfinanol (di-hidrocodeína), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-3,6*a*-morfinandiol (di-hidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetra-hidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiambuteno, [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato] de etilo (loflazepato de etilo), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinan-6 $\alpha$ -ol (etilmorfina), etonitazeno, 4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencamfamina), 7-[2-( $\alpha$ -metil-fenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-( $\alpha$ -metil-fenetilamino)propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11*b*-(2-fluorofenil)-2,3,7,11*b*-tetra-hidro[1,3]oxazolil[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12*b*-di-hidro-2,8-dimetil-12*b*-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepina-4,7(6*H*)-



diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]-benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-di-hidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- $\alpha$ -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, $\alpha$ -dimetilfenetilamina (metanfetamina), ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-otolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilon), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidriilsulfinil)acetamida (modafinil), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-7-morfinan-3,6 $\alpha$ -diol (morfina), mirofina, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*-b,d*]piran-9(6 $\alpha$ *H*)-ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, o exsudado das plantas pertencentes à espécie *Papaver somniferum* (ópio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetra-hidro-2-metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas e partes de plantas pertencentes à espécie *Papaver somniferum* (incluindo a subespécie *setigerum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-



dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol  
 (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico  
 (pentobarbital), (1-metil-4-fenil-4-piperidinacarboxilato) de  
 etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfan, fenazocina,  
 fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina  
 (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico  
 (fenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-  
 cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona  
 (pinazepam), álcool  $\alpha$ -(2-piperidil)benzidrílico (pipradrol),  
 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-  
 carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-  
 fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol,  
 pro-heptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-  
 metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, {3-[4-  
 metoxycarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidino]propanoato}  
 de metilo (remifentanil), ácido 5-sec-butyl-5-etilbarbitúrico  
 (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico  
 (secobarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-  
 piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-  
 metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam),  
 7-cloro-5-(1-ciclo-hexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-  
 2(3*H*)-ona (tetrazepam), (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclo-  
 hexene-1-carboxilato) de etilo (tilidina (cis e trans)),  
 tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]-  
 triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-  
 metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-  
 dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-  
 (dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenziloxi)-1-(*m*-metoxifenil)-  
 ciclo-hexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometilciclo-hexil)-  
 fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol,  
 (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol,  
 (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclo-  
 hexan-1,3-diol, preferivelmente como racemato, 2-(4-isobutil-  
 fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-  
 hexil)fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-  
 dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenilo, 2-(4-  
 isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclo-  
 hex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de  
 3-(2-dimetilaminometil-ciclo-hex-1-enil)-fenilo, éster 3-(2-  
 dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido  
 (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-  
 dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido

(RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico e compostos estereoisoméricos correspondentes, os seus derivados correspondentes em cada caso, em particular, amidas, ésteres ou éteres e os seus compostos fisiologicamente aceitáveis em cada caso, em particular os seus sais e solvatos, particularmente preferivelmente cloridratos.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é em particular adequada para prevenção do abuso de um ingrediente activo opióide seleccionado de entre o grupo que compreende oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol e os seus derivados ou compostos fisiologicamente aceitáveis, preferivelmente os seus sais e solvatos, preferivelmente os seus cloridratos.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é ainda em particular adequada para a prevenção do abuso de um ingrediente activo opióide seleccionado de entre o grupo que compreende (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclo-hexil)-fenol, os seus sais fisiologicamente aceitáveis, preferivelmente cloridratos, enantiómeros fisiologicamente aceitáveis, estereoisómeros, diastereómeros e racematos e os seus derivados fisiologicamente aceitáveis, preferivelmente éteres, ésteres ou amidas.

Estes compostos e processos para a sua produção são descritos em EP-A-693475 ou EP-A-780369.

De modo a alcançar a resistência à rotura necessária da

forma de dosagem de acordo com a invenção, é utilizado pelo menos um polímero sintético ou natural (C) que possui uma resistência à rotura de pelo menos 500 N. Pelo menos um polímero seleccionado de entre o grupo que compreende óxidos de polialquileno, preferivelmente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, poli(cloreto de vinilo), policarbonato, polistireno, poliacrilato, os seus copolímeros e misturas de pelo menos dois dos polímeros indicados, é utilizado preferivelmente para este fim. Os óxidos de polialquileno termoplásticos de peso molecular elevado são preferidos. Os óxidos de polietileno de peso molecular elevado com um peso molecular de pelo menos 0,5 milhões, preferivelmente pelo menos 1 milhão até 15 milhões, determinado por medições reológicas, são particularmente preferidos. Estes polímeros têm uma viscosidade a 25°C de 4500 a 17600 cP, medida numa solução aquosa a 5% em peso utilizando um viscosímetro Brookfield modelo RVF (fuso no. 2/velocidade rotacional 2 rpm), de 400 a 4000 cP, medida numa solução aquosa a 2% em peso utilizando o viscosímetro indicado (fuso no. 1 ou 3/velocidade rotacional 10 rpm) ou de 1650 a 10000 cP, medida numa solução aquosa a 1% em peso utilizando o viscosímetro indicado (fuso no. 2 /velocidade rotacional 2 rpm).

Os polímeros são utilizados preferivelmente em forma de pó. Podem ser solúveis em água.

De modo a alcançar a resistência à rotura necessária da forma de dosagem de acordo com a invenção, é ainda possível, adicionalmente, utilizar pelo menos uma cera natural ou sintética (D) com uma resistência à rotura, medida utilizando o método revelado no presente pedido, de pelo menos 500 N. As ceras com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C são preferidas. A cera de carnaúba e a cera de abelhas são particularmente preferidas. A cera de carnaúba é muito particularmente preferida. A cera de carnaúba é uma cera natural que é obtida a partir das folhas da palmeira carnaúba e tem um ponto de amolecimento de pelo menos 80°C. quando o componente cera é utilizado adicionalmente, é utilizado em conjunto com pelo menos um polímero (C) em quantidades tais que a forma de dosagem tenha uma resistência à rotura de pelo menos 500 N.

O componente (C) é utilizado preferivelmente numa quantidade de 20 a 99,9% em peso, particularmente preferivelmente de pelo menos 30% em peso, muito particularmente preferivelmente de pelo menos 40% em peso, em relação ao peso total da forma de dosagem.

As substâncias auxiliares (B) que podem ser utilizadas são as substâncias auxiliares conhecidas que são convencionais para a formulação de formas de dosagem sólidas. Estas são, preferivelmente plastificantes, tais como polietilenoglicol, substâncias auxiliares que influenciam a libertação do ingrediente activo, preferivelmente polímeros hidrófobos ou hidrófilos, preferivelmente hidrófilos, muito particularmente preferivelmente hidroxipropilcelulose, e/ou antioxidantes. Os antioxidantes adequados são ácido ascórbico, butil-hidroxianisole, butil-hidroxitolueno, sais de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E e os seus derivados, bissulfito de sódio, particularmente preferivelmente butil-hidroxitolueno (BHT) ou butil-hidroxianisole (BHA) e  $\alpha$ -tocoferol.

O antioxidante é preferivelmente utilizado em quantidades de 0,01 a 10% em peso, preferivelmente de 0,03 a 5% em peso, em relação ao peso total da forma de dosagem.

As formas de dosagem de acordo com a invenção distinguem-se pelo facto de, devido à sua dureza, não poderem ser pulverizadas por meios de cominuição convencionais disponíveis para um abusador, tal como um almofariz e pilão. Isto virtualmente exclui a possibilidade de abuso oral ou parentérico, em particular intravenoso ou nasal. No entanto, de modo a prevenir qualquer possível abuso da forma de dosagem de acordo com a invenção, as formas de dosagem de acordo com a invenção podem, numa concretização preferida, conter outros agentes que compliquem ou previnam o abuso, tal como as substâncias auxiliares (B).

A forma de dosagem à prova de abuso de acordo com a invenção, que compreende além de um ou mais ingredientes activos com potencial de abuso, pelo menos um polímero de endurecimento (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D),

pode da mesma forma compreender também pelo menos um dos componentes seguintes (a)-(e) como substâncias auxiliares (B):

- (a) pelo menos uma substância que irrite as passagens nasais e/ou a faringe,
- (b) pelo menos um agente de aumento da viscosidade que com a assistência de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forme um gel com o extracto obtido a partir da forma de dosagem, gel esse que preferivelmente permaneça visualmente distinguível quando introduzido numa outra quantidade de um líquido aquoso,
- (c) pelo menos um antagonista para cada um dos ingredientes activos com potencial de abuso,
- (d) pelo menos um emético,
- (e) pelo menos um corante como agente aversivo,
- (f) pelo menos uma substância amarga.

Os componentes (a) a (f) são adicionalmente, cada um adequados individualmente para tornar à prova de abuso a forma de dosagem de acordo com a invenção. Assim, o componente (a) é preferivelmente adequado para tornar a forma de dosagem à prova de abuso por via nasal, oral e/ou parentérica, preferivelmente intravenosa, o componente (b) é preferivelmente adequado para tornar à prova de abuso por via parentérica, particularmente preferivelmente intravenosa e/ou nasal, o componente (c) é preferivelmente adequado para tornar a forma de dosagem à prova de abuso por via nasal e/ou parentérica, particularmente preferivelmente intravenosa, o componente (d) é preferivelmente adequado para tornar a forma de dosagem à prova de abuso por via parentérica, particularmente preferivelmente intravenosa e/ou oral e/ou nasal, o componente (e) é adequado como dissuasor visual contra abuso oral ou parentérico e o componente (f) é adequado para tornar a forma de dosagem à prova de abuso oral ou nasal. A utilização combinada de acordo com a invenção de pelo menos um dos componentes acima referidos torna ainda

possível de modo mais eficaz a prevenção do abuso de formas de dosagem de acordo com a invenção.

Numa concretização, a forma de dosagem de acordo com a invenção pode também compreender dois ou mais dos componentes (a)-(f) numa combinação, preferivelmente (a), (b) e opcionalmente (c) e/ou (f) e/ou (e) ou (a), (b) e opcionalmente (d) e/ou (f) e/ou (e).

Noutra concretização, a forma de dosagem de acordo com a invenção pode compreender todos os componentes (a)-(f).

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção compreender o componente (a) para contrariar o abuso, as substâncias que irritam as passagens nasais e/ou a faringe que possam ser consideradas de acordo com a invenção são quaisquer substâncias que, quando administradas através das passagens nasais e/ou faringe, originam uma reacção física que é quer de tal forma desagradável para o abusador que ele/ela não deseje ou não possa continuar a administração, por exemplo, queimadura, quer contrarie fisiologicamente a toma do ingrediente activo correspondente, por exemplo devido a secreção nasal aumentada ou espirros. Estas substâncias que convencionalmente irritam as passagens nasais e/ou a faringe podem também originar uma sensação muito desagradável ou mesmo uma dor insuportável quando administradas parentericamente, em particular por via intravenosa, de tal forma que o abusador não deseje ou não consiga continuar a tomar a substância.

As substâncias particularmente adequadas que irritam as passagens nasais e/ou a faringe são aquelas que provocam queimadura, comichão, uma urgência em espirrar, a formação aumentada de secreções ou uma combinação de pelo menos dois destes estímulos. As substâncias apropriadas e as suas quantidades que devem ser utilizadas convencionalmente são conhecidas *per se* dos peritos na arte ou podem ser identificadas por simples testes preliminares.

A substância que irrita as passagens nasais e/ou a faringe do componente (a) tem preferivelmente por base um ou mais constituintes ou uma ou mais partes de planta de pelo



menos uma droga de uma substância de natureza picante.

As drogas de substâncias de natureza picante correspondentes são conhecidas *per se* dos peritos na arte e são descritas, por exemplo, em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" de Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revista, Gustav Fischer Verlag, Estugarda-Nova Iorque, 1982, páginas 82 e seguintes.

Uma unidade de dosagem é tomada como significando uma unidade de administração separada ou separável, tal como, por exemplo um comprimido ou cápsula.

Um ou mais constituintes de pelo menos uma droga de uma substância de natureza picante seleccionada de entre o grupo constituído por *Allii sativi bulbus* (alho), *Asari rhizoma cum herba* (raízes e folhas de *Asarum*), *Calami rhizoma* (raiz de *calamus*), *Capsici fructus* (*capsicum*), *Capsici fructus acer* (pimenta de caiena), *Curcumae longae rhizoma* (raiz turmerica), *Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (raiz turmerica Javanese), *Galangae rhizoma* (raiz galangal), *Myristicae semen* (noz moscada), *Piperis nigri fructus* (pimenta), *Sinapis albae semen* (semente de mostarda branca), *Sinapis nigri semen* (semente de mostarda preta), *Zedoariae rhizoma* (raiz de zedoary) e *Zingiberis rhizoma* (raiz de gengibre), particularmente preferivelmente do grupo constituído por *Capsici fructus* (*capsicum*), *Capsici fructus acer* (pimenta de caena) e *Piperis nigri fructus* (pimenta) pode preferivelmente ser adicionado como componente (a) à forma de dosagem de acordo com a invenção.

Os constituintes das drogas de substâncias picantes compreendem preferivelmente compostos o-metoxi(metil)fenol compostos amida de ácido, óleos de mostarda ou compostos sulfureto ou compostos derivados destes.

Particularmente preferivelmente, pelo menos um constituinte das drogas de substâncias picantes é seleccionado de entre o grupo constituído por miristicina, elemicina, isoeugenol,  $\alpha$ -asarona, safrole, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferivelmente capsaicina, derivados de capsaicina, tais como N-vanilil-9E-



octadecenamida, di-hidrocapsaicina, nordi-hidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina e nomorcapsaicina, piperina, preferivelmente trans-piperina, glucosinolatos, preferivelmente à base de óleos de mostarda não voláteis, particularmente preferivelmente à base de p-hidroxibenzil-óleo de mostarda, metilmercapto óleo de mostarda ou metilsulfonil óleo de mostarda, e compostos derivados destes constituintes.

A forma de dosagem de acordo com a invenção pode conter preferivelmente as partes de planta das drogas de substâncias de natureza picante numa quantidade de 0,01 a 30% em peso, particularmente preferivelmente de 0,1 a 0,5% em peso, em cada caso, relativamente ao peso total da forma de dosagem.

Se um ou mais constituintes das drogas de substâncias de natureza picante forem utilizados, a sua quantidade numa unidade de dosagem de acordo com a invenção ascende preferivelmente a 0,001 a 0,005% em peso, relativamente ao peso total da unidade de dosagem.

Outra opção para prevenção do abuso da forma de dosagem de acordo com a invenção consiste na adição de pelo menos um agente de aumento da viscosidade como outro componente de prevenção do abuso (b) da forma de dosagem, que, com a assistência de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forma um gel com o extracto obtido a partir da forma de dosagem, gel esse que é virtualmente impossível de administrar com segurança e que preferivelmente permanece visualmente distinguível quando introduzido numa outra quantidade de um líquido aquoso.

Para os fins da presente invenção, visualmente distinguível significa que o gel que contém o ingrediente activo, formado com a assistência de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, quando introduzido preferivelmente com a assistência de uma agulha hipodérmica numa outra quantidade de líquido aquoso a 37°C permanece substancialmente insolúvel e coeso e não pode ser imediatamente dispersos de uma maneira tal que possa ser administrado parentericamente de forma segura, em particular por via intravenosa. O material preferivelmente permanece

visualmente distinguível durante pelo menos um minuto, preferivelmente durante pelo menos 10 minutos.

A viscosidade aumentada do extracto torna mais difícil ou mesmo impossível a sua passagem através de uma agulha ou a sua injeção. Se o gel permanecer visualmente distinguível isto significa que o gel obtido por introdução de uma outra quantidade de líquido aquoso, por exemplo sangue, permanece inicialmente na forma de um fio largamente coeso o qual, apesar de poder de facto ser quebrado em fragmentos mais pequenos, não pode ser disperso ou mesmo dissolvido de maneira tal que possa ser administrado parentericamente com segurança, em particular por via intravenosa. Em combinação com pelo menos um componente opcionalmente presente (a) a (e), isto conduz adicionalmente a uma queimadura desagradável, vômito, mau sabor e/ou dissuasão visual.

A administração intravenosa desse gel resultaria muito provavelmente na obstrução de vasos sanguíneos, associada com prejuízos sérios para a saúde do abusador.

De modo a verificar se um agente de aumento da viscosidade é adequado como componente (b) para utilização na forma de dosagem de acordo com a invenção, o ingrediente activo é misturado com o agente de aumento da viscosidade e suspenso em 10 ml de água a uma temperatura de 25°C. Se isto resultar na formação de um gel que cumpra as condições acima definidas, o agente de aumento de viscosidade correspondente é adequado para prevenir ou impedir o abuso das formas de dosagem de acordo com a invenção.

Se o componente (b) for adicionado à forma de dosagem de acordo com a invenção, é utilizado um ou mais agentes de aumento da viscosidade que é seleccionado de entre o grupo que compreende celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulose sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), farinha de alfarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferivelmente de frutos citrinos ou maçãs (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), amido de milho ceroso (C\*Gel 04201®),

alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)®), farinha de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), carragenina iota (Frimulsion D021®), goma caraia, goma gelana (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), farinha de semente de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sódio, goma adragante, goma tara (Vidogum SP 200®), goma welana de polissacárido fermentada (K1A96), goma xantana (Xantural 180®). As xantanas são particularmente preferidas. Os nomes apresentados entre parenteses são os nomes comerciais pelos quais os materiais são conhecidos comercialmente. Em geral, uma quantidade de 0,1 a 20% em peso, particularmente preferivelmente de 0,1 a 15% em peso do(s) agente(s) de aumento de viscosidade indicado(s) é suficiente para cumprir as condições definidas acima.

Os agentes de aumento da viscosidade do componente (b), quando proporcionados, estão preferivelmente presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção em quantidades de  $\geq 5$  mg por unidade de dosagem, i.e. por unidade de administração.

Numa concretização particularmente preferida da presente invenção os agentes de aumento de viscosidade utilizados como componente (b) são aqueles que, por extracção da forma de dosagem com a quantidade mínima necessária de líquido aquoso, formam um gel que encerra bolhas de ar. Os geles resultantes distinguem-se por uma aparência turva que proporciona ao potencial abusador um aviso óptico adicional e o/a desencoraja de administrar o gel parentericamente.

O componente (C) pode também servir opcionalmente como agente adicional de aumento da viscosidade que, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forma um gel.

É também possível formular o agente de aumento da viscosidade e os outros constituintes na forma de dosagem de acordo com a invenção numa disposição mútua espacialmente separada.

De modo a desencorajar e prevenir o abuso, a forma de

dosagem de acordo com a invenção pode ainda compreender o componente (c), designadamente um ou mais antagonistas para o ingrediente activo ou ingredientes activos com potencial de abuso, em que os antagonistas estão preferivelmente separados espacialmente dos constituintes remanescentes da dosagem da invenção de acordo com a forma e, quando correctamente utilizados não exercem nenhum efeito.

Os antagonistas adequados para prevenir o abuso dos ingredientes activos são conhecidos *per se* dos peritos na arte e podem estar presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção tal qual ou na forma de derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres ou em cada caso na forma de compostos fisiologicamente aceitáveis correspondentes, em particular na forma dos seus sais ou solvatos.

Se o ingrediente activo presente na forma de dosagem for um opióide, o antagonista utilizado é preferivelmente um antagonista seleccionado de entre o grupo que compreende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalide, nalmexona, nalorfina ou nalufina, em cada caso opcionalmente na forma de um composto fisiologicamente aceitável correspondente, em particular na forma de uma base, um sal ou solvato. Os antagonistas correspondentes em que é proporcionado o componente (c) são utilizados preferivelmente numa quantidade de  $\geq 1$  mg, particularmente preferivelmente numa quantidade de 3 a 100 mg, muito particularmente preferivelmente numa quantidade de 5 a 50 mg por forma de dosagem, *i.e.* por unidade de administração.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção compreende um estimulante como ingrediente activo, o antagonista é preferivelmente um neuroléptico, preferivelmente pelo menos um composto seleccionado de entre o grupo constituído por haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona e bromperidol.

A forma de dosagem de acordo com a invenção compreende

preferivelmente estes antagonistas numa dose terapêutica convencional conhecida dos peritos na arte, particularmente preferivelmente numa quantidade de duas vezes a dose convencional por unidade de administração.

Se a combinação para desencorajar e prevenir o abuso da forma de dosagem de acordo com a invenção compreender o componente (d), pode compreender pelo menos um emético, que está preferivelmente presente numa disposição espacialmente separada dos outros componentes da forma de dosagem de acordo com a invenção e que, quando utilizado correctamente se destina a não exercer o seu efeito no organismo.

Os eméticos adequados para prevenir o abuso de um ingrediente activo são conhecidos *per se* dos peritos na arte e podem estar presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção tal qual ou na forma dos derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres ou em cada caso na forma dos compostos fisiologicamente aceitáveis correspondentes, em particular na forma dos seus sais ou solvatos.

Um emético à base de um ou mais constituintes de raiz de ipecacuanha (ipecac), preferivelmente à base do constituinte emetina podem preferivelmente ser considerados na forma de dosagem de acordo com a invenção, como estão, por exemplo descritos em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revista, Gustav Fischer Verlag, Estugarda, Nova Iorque, 1982.

A forma de dosagem de acordo com a invenção pode preferivelmente compreender o emético emetina como componente (d), preferivelmente numa quantidade de  $\geq 3$  mg, particularmente preferivelmente de  $\geq 10$  mg e muito particularmente preferivelmente numa quantidade de  $\geq 20$  mg por forma de dosagem, *i.e.* unidade de administração.

A apomorfina pode da mesma forma preferivelmente ser utilizada como um emético na realização de uma forma à prova de abuso de acordo com a invenção, preferivelmente numa quantidade de preferivelmente  $\geq 3$  mg, particularmente preferivelmente de  $\geq 5$  mg e muito particularmente preferivelmente de  $\geq 7$  mg por unidade de administração.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção contiver o componente (e) como outra substância auxiliar de prevenção de abuso, a utilização de um corante desse tipo origina uma coloração intensa de uma solução aquosa correspondente, em particular quando é feita uma tentativa de extracção do ingrediente activo para administração parentérica, preferivelmente intravenosa, coloração essa que pode actuar como dissuasora para o potencial abusador. O abuso oral que convencionalmente tem início por meio da extracção aquosa do ingrediente activo pode também ser evitado por esta coloração. Os corantes adequados e as quantidades necessárias para a dissuasão necessária podem ser encontrados em WO 03/015531, em que a revelação correspondente deve ser entendida como sendo parte da presente revelação e é portanto aqui introduzida como referência.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção contiver o componente (f) como outra substância auxiliar para prevenção do abuso, esta adição de pelo menos uma substância amarga e a consequente pioria do sabor da forma de dosagem previnem adicionalmente o abuso oral e/ou nasal.

As substâncias amargas adequadas e as quantidades eficazes para utilização podem ser encontradas em US-2003/0064099 A1, cuja revelação correspondente deve ser entendida como sendo a revelação do presente pedido e que é portanto aqui introduzida como referência. As substâncias amargas adequadas são preferivelmente óleos aromáticos, preferivelmente óleo de menta, óleo de eucalipto, óleo de amêndoa amarga, mentol, substâncias com aroma de frutos, preferivelmente substâncias aromáticas de limões, laranjas, limas, uvas ou misturas destes e/ou benzoato de denatónio (Bitrex®). O benzoato de denatónio é particularmente preferido.

A forma de dosagem sólida de acordo com a invenção é adequada para ser tomada oralmente, vaginalmente ou rectalmente, preferivelmente oralmente. A forma de dosagem não é preferivelmente apresentada em forma de filme. A forma de dosagem de acordo com a invenção pode assumir uma forma de multipartículas, preferivelmente na forma de microcomprimidos, microcápsulas, micropelletes, grânulos,



esferóides, pérolas ou peletes, opcionalmente embalados em cápsulas ou comprimidos em comprimidos, preferivelmente para administração oral. As formas de multipartículas preferivelmente têm um tamanho ou uma distribuição de tamanhos no intervalo de 0,1 a 3 mm, particularmente preferivelmente no intervalo de 0,5 a 2 mm. Dependendo da forma de dosagem desejada, as substâncias auxiliares convencionais (B) são também utilizadas opcionalmente para a formulação de uma forma de dosagem.

A forma de dosagem sólida à prova de abuso de acordo com a invenção é preferivelmente produzida por termoformação com a assistência de uma extrusora sem qualquer descoloração consequente observável do extrudido.

De modo a investigar a extensão da descoloração devida a esta termoformação, a cor da mistura de componentes de partida de que é constituída a forma de dosagem é primeiramente determinada sem adição de um componente que confira cor, tal como por exemplo, um pigmento corado ou um componente intrinsecamente corado (por exemplo  $\alpha$ -tocoferol). Esta composição é então termoformada de acordo com a invenção, em que todos os passos do processo, incluindo arrefecimento do extrudido, são realizados sob uma atmosfera de gás inerte. A título de comparação, a mesma composição é produzida pelo mesmo processo mas sem uma atmosfera de gás inerte. A cor de uma forma de dosagem produzida de acordo com a invenção a partir da composição de partida a título de comparação é determinada. A determinação é realizada com a assistência do "Munsell Book of Color" da Munsell Color Company Baltimore, Maryland, EUA, edição de 1966. Se a cor de uma forma de dosagem termoformada de acordo com a invenção for uma cor com a identificação no. N 9.5, mas no máximo uma cor com a identificação no. 5Y 9/1, a termoformação é classificada como sendo uma termoformação "sem descoloração". Se uma forma de dosagem tiver uma cor com a identificação no. 5Y 9/2 ou superior, tal como determinado de acordo com o "Munsell Book of Color", a termoformação é classificada como sendo "com descoloração".

Surpreendentemente, as formas de dosagem de acordo com a invenção não exibiram descoloração classificada de acordo com



a classificação acima, quando a totalidade do processo de produção foi realizada sob uma atmosfera de gás inerte, preferivelmente sob uma atmosfera de azoto com a assistência de uma extrusora para termoformação.

A presente invenção proporciona deste modo também um processo para a produção das formas de dosagem à prova de abuso de acordo com a invenção, processo esse que é caracterizado por

z) os componentes (A), (B), (C) e o componente opcionalmente presente (D) serem misturados e os componentes opcionalmente presentes a) a f) serem co-misturados ou, se necessário serem misturados separadamente com a adição do componente (C) e opcionalmente (D),

y) a mistura resultante ou as misturas resultantes ser/serem aquecida na extrusora pelo menos até ao ponto de amolecimento do componente (C) e extrudida através do orifício de saída da extrusora por aplicação de força.

x) o extrudido ainda plástico ser dividido e formado numa forma de dosagem ou

w) o extrudido dividido arrefecido e opcionalmente reaquecido ser formado numa forma de dosagem,

em que os passos de processo y) e x) e opcionalmente os passos de processo z) e w) são realizados sob uma atmosfera de gás inerte, preferivelmente uma atmosfera de azoto.

A mistura dos componentes de acordo com o passo de processo z) pode também ter lugar na extrusora.

A mistura dos componentes (A), (B), (C) e opcionalmente (D) e dos outros componentes opcionalmente presentes (a)-(f) e opcionalmente dos componentes (C) e do componente opcionalmente presente (D) pode também opcionalmente ter lugar num misturador conhecido dos peritos na arte. O misturador pode, por exemplo, ser um misturador de rolo, um misturador de agitação, um misturador de corte ou um misturador coersivo.

Antes da mistura dos componentes remanescentes, o componente (C) e o componente opcionalmente presente (D) é preferivelmente provido de acordo com a invenção com um antioxidante. Isto pode ter lugar por mistura dos dois componentes (C) e do antioxidante, preferivelmente por dissolução ou suspensão do antioxidante num solvente altamente volátil e misturando homogeneamente esta solução ou suspensão com o componente (C) e com o componente opcionalmente presente (D) e removendo o solvente por secagem, preferivelmente sob uma atmosfera de gás inerte.

As formas de dosagem de acordo com a invenção que contêm subunidades com outras substâncias auxiliares que previnem ou complicam o abuso podem ser produzidas por coextrusão ou extrusão separada das misturas de acordo com z).

Em qualquer caso, a mistura ou misturas preferivelmente amolecida(s) que foi/foram aquecidas na extrusora pelo menos até ao ponto de amolecimento do componente (C) é/são extrudidas da extrusora através de uma fieira com pelo menos um orifício.

O processo de acordo com a invenção é preferivelmente realizado utilizando extrusoras convencionais, particular e preferivelmente extrusoras de parafuso, que podem estar equipadas com um ou dois parafusos.

A extrusora compreende preferivelmente pelo menos duas zonas de temperatura, com aquecimento da mistura pelo menos até ao ponto de amolecimento do componente (C) na primeira zona que se encontra a jusante de uma zona de alimentação e opcionalmente de mistura. O caudal da mistura é preferivelmente de 2,0 kg a 8,0 kg/hora.

Após aquecimento pelo menos até ao ponto de amolecimento do componente (C), a mistura amolecida é conduzida com a assistência dos parafusos, homogeneizada adicionalmente, comprimida ou compactada de tal forma que, imediatamente antes de emergir da fieira da extrusora, exhibe uma pressão mínima de 5 bar, preferivelmente de pelo menos 10 bar e é extrudida através da fieira como um cordão ou cordões, dependendo do número de orifícios que a fieira compreender. A

geometria da fieira ou a geometria dos orifícios são seleccionáveis livremente. A fieira ou os orifícios podem assim exhibir uma secção transversal redonda, oblonga ou oval, em que a secção transversal redonda preferivelmente tem uma extensão de comprimento máximo de 0,1 mm a 15 mm e a secção transversal oblonga preferivelmente tem uma extensão de comprimento máximo de 21 mm e uma extensão transversal de 10 mm. Preferivelmente, a fieira ou os orifícios têm uma secção transversal redonda. O invólucro da extrusora utilizada de acordo com a invenção pode ser aquecido ou arrefecido. O controlo de temperatura correspondente, *i.e.* aquecimento ou arrefecimento é disposto de tal forma que a mistura a ser extrudida exiba pelo menos uma temperatura média (temperatura do produto) correspondente ao ponto de amolecimento do componente (C) e não suba acima de uma temperatura à qual a substância activa com potencial de abuso que se destina a ser processada possa ser danificada. Preferivelmente, a temperatura da mistura a ser extrudida é ajustada abaixo de 180°C, preferivelmente abaixo de 150°C, mas pelo menos até à temperatura de amolecimento do componente (C).

Após a extrusão da mistura amolecida e de arrefecimento opcional do cordão extrudido ou dos cordões extrudidos, os extrudidos são preferivelmente cominuídos. Esta cominuição pode preferivelmente ser efectuada por corte dos extrudidos por meio de facas em revolução ou rotação, cortadores de jacto de água, arames, lâminas ou com a assistência de corte por laser.

Não é necessária uma atmosfera de gás inerte para a armazenagem intermédia ou final do extrudido opcionalmente partido em pedaços ou da forma final de uma forma de dosagem de acordo com a invenção.

O extrudido partido em pedaços pode ser peletizado com métodos convencionais ou ser moldado por pressão em comprimidos de forma a conferir a forma final a uma forma de dosagem. É, no entanto, também possível não partir em pedaços os cordões extrudidos e, com a assistência de rolos de calandragem em contrarrotação, compreendendo recessos em oposição na sua manga exterior, formá-los com a forma final, preferivelmente um comprimido, e partir este em pedaços por

métodos convencionais.

No caso do extrudido opcionalmente partido em pedaços não ser transformado imediatamente na forma final, mas em vez disso arrefecido para armazenagem, após o período de armazenagem deve ser proporcionada uma atmosfera de gás inerte, preferivelmente uma atmosfera de azoto, e deve ser mantida durante o aquecimento do extrudido armazenado até a plastificação e formação definitiva para originar a forma de dosagem.

A aplicação de força na extrusora sobre a, pelo menos, mistura plastificada é ajustada por controlo da velocidade rotacional do dispositivo condutor na extrusora e a sua geometria e por dimensionamento do orifício de saída de tal forma que a pressão necessária para extrusão da mistura plastificada seja desenvolvida na extrusora, preferivelmente imediatamente antes da extrusão. Os parâmetros de extrusão que, para cada composição particular são necessários para dar origem a uma forma de dosagem com uma resistência à rotura de pelo menos 500 N podem ser estabelecidos por simples ensaios preliminares.

Numa outra concretização preferida, a forma de dosagem de acordo com a invenção assume a forma de um comprimido ou apresenta-se na forma de um sistema terapêutico osmótico (OROS), preferivelmente se pelo menos um outro componente de prevenção do abuso (a)-(f) estiver também presente.

Se os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) estiverem presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção, devem ser tomadas precauções para assegurar que são formulados de tal forma ou que estejam presentes numa dose de tal modo baixa que, quando administrados correctamente, a forma de dosagem é capaz de não originar virtualmente nenhum efeito prejudique o paciente ou a eficácia do ingrediente activo

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção contiver o componente (d) e/ou (f), a dosagem deve ser seleccionada de tal forma que, quando administrada oralmente correctamente, não seja provocado nenhum efeito negativo. Se, no entanto, a dosagem pretendida de uma forma de dosagem for excedida na

eventualidade de um abuso, são produzidos náusea, uma inclinação para o vômito ou um mau sabor. A quantidade particular do componente (d) e/ou (f) que pode ainda ser tolerada pelo paciente na eventualidade da administração oral correcta pode ser determinada pelos peritos na arte por ensaios preliminares simples.

Se, no entanto, independentemente do facto da forma de dosagem de acordo com a invenção ser virtualmente impossível de pulverizar, a forma de dosagem que contém os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) for provida de uma protecção, estes componentes devem preferivelmente ser utilizados a uma dosagem que seja suficientemente elevada para que, quando administrados abusivamente, provoquem um efeito negativo intenso no abusador. Isto é preferivelmente conseguido por separação espacial de pelo menos o ingrediente activo ou dos ingredientes activos dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), em que o ingrediente activo ou os ingredientes activos está/estão presente(s) em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) está/estão presente(s) em pelo menos uma subunidade (Y) e em que quando a forma de dosagem é administrada correctamente os componentes (c), (d) e (f) não exercem o seu efeito ao serem tomados e/ou no organismo e os componentes remanescentes da formulação, em particular o componente (C) e opcionalmente (D) são idênticos.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção compreender pelo menos 2 dos componentes (c) e (d) ou (f), estes podem estar presentes na mesma ou em subunidades (Y) diferentes. Preferivelmente, quando presentes, todos os componentes (c) e (d) e (f) estão presentes numa mesma e única subunidade (Y).

Para os fins da presente invenção, as subunidades são formulações sólidas que, em cada caso, além das substâncias auxiliares convencionais conhecidas dos peritos na arte, contêm o(s) ingrediente(s) activo(s), pelo menos um polímero (C) e o componente opcionalmente presente (D) e opcionalmente pelo menos um dos componentes opcionalmente presentes (a) e/ou (b) e/ou (e) ou em cada caso pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) e o(s) antagonista(s) e/ou emético(s)

e/ou componente (e) e/ou componente (f) e opcionalmente pelo menos um dos componentes opcionalmente presentes (a) e/ou (b). Devem ser tomadas precauções para assegurar que cada uma das subunidades seja formulada de acordo com o processo definido acima.

Uma vantagem substancial da formulação separada dos ingredientes activos dos componentes (c) ou (d) ou (f) em subunidades (X) e (Y) de uma forma de dosagem de acordo com a invenção é que, quando correctamente administrados, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) são dificilmente libertados ao serem tomados e/ou no organismo ou são libertados em quantidades de tal forma pequenas que não exercem um efeito que prejudique o paciente ou o sucesso terapêutico ou, na passagem através do organismo do paciente são apenas libertados em locais onde não podem ser absorvidos de forma suficiente para serem eficazes. Quando uma forma de dosagem é administrada correctamente, preferivelmente praticamente nenhum dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) é libertado para o organismo do paciente ou atravessam-no sem serem detectados.

Um perito na arte compreenderá que as condições definidas acima podem variar em função dos componentes particulares (c), (d) e/ou (f) utilizados e da formulação das subunidades de uma forma de dosagem. A formulação óptima para a forma de dosagem particular pode ser determinada por ensaios preliminares simples. O que é vital é que cada subunidade contenha o polímero (C) e opcionalmente o componente (D) e tenha sido formulada da maneira descrita acima.

No caso de, ao contrário do esperado, o abusador ter sucesso na cominuição de uma forma de dosagem de acordo com a invenção, que compreenda os componentes (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f) em subunidades (Y), para a finalidade de abuso do ingrediente activo e obtenha um pó que seja extraído com um agente de extracção adequado, não apenas o ingrediente activo, mas também o componente particular (c) e/ou (e) e/ou (f) e/ou (d) será obtido numa forma na qual não pode ser prontamente separado do ingrediente activo, de tal forma que quando uma forma de dosagem que tenha sido carregada com



esses componentes é administrada, em particular por administração oral e/ou parentérica exercerá o seu efeito na toma e/ou no organismo em combinação com um efeito negativo adicional sobre o abusador, correspondente ao componente (c) e/ou (d) e/ou (f) ou, quando é feita uma tentativa para extrair o ingrediente activo, a coloração actuará como dissuasora e assim previne o abuso de uma forma de dosagem.

A forma de dosagem de acordo com a invenção, na qual o ingrediente activo ou ingredientes activos está/estão separados espacialmente dos componentes (c), (d) e/ou (e), preferivelmente por formulação em subunidades diferentes, pode ser formulada de muitas maneiras diferentes, em que as subunidades correspondentes podem, cada uma, estar presentes numa forma de dosagem de acordo com a invenção em qualquer arranjo espacial desejado em relação umas às outras, desde que as condições descritas acima para a libertação dos componentes (c) e/ou (d) sejam cumpridas.

O perito na arte compreenderá que o(s) componente(s) (a) e/ou (b) que estão também presentes opcionalmente podem preferivelmente ser formulados numa forma de dosagem de acordo com a invenção quer em subunidades particulares (X) e (Y) quer na forma de subunidades independentes correspondentes às subunidades (X) e (Y), desde que o impedimento de abuso nem a libertação do ingrediente activo, no caso de uma administração correcta, sejam prejudicados pela natureza da formulação e o polímero (C) e opcionalmente (D) é incluído na formulação e a formulação é realizada de acordo com o processo descrito acima de modo a alcançar a dureza necessária.

Numa concretização preferida de uma forma de dosagem de acordo com a invenção, as subunidades (X) e (Y) estão presentes numa forma de multipartículas, em que os microcomprimidos, microcápsulas, micropelletes, grânulos, esferóides, pérolas ou peletes são preferidos e a mesma forma, *i.e.*, conformação, é seleccionada para a subunidade (X) e para a subunidade (Y) por selecção mecânica. As formas de multipartículas têm preferivelmente um tamanho de 0,1 a 3 mm, preferivelmente de 0,5 a 2 mm.



As subunidades (X) e (Y) em forma de multipartículas podem também preferivelmente ser embaladas numa cápsula ou ser comprimidas num comprimido, em que a formulação final em cada caso se processa de tal forma que as subunidades (X) e (Y) são também retidas na forma de dosagem resultante.

As subunidades em multipartículas (X) e (Y) de forma idêntica não devem também ser visualmente distinguíveis umas das outras de forma a que o abusador não as possa separar umas das outras por simples ordenação. Isto pode, por exemplo ser alcançado pela aplicação de revestimentos idênticos que, para além desta função de disfarce podem também incorporar outras funções tais como, por exemplo, libertação controlada de um ou mais ingredientes activos ou providenciar um acabamento resistente aos sucos gástricos sobre as subunidades particulares.

As subunidades em multipartículas podem também ser formuladas como uma forma de dosagem oral como uma pasta ou suspensão em meios de suspensão farmacêuticamente seguros.

Numa outra concretização preferida da presente invenção, as subunidades (X) e (Y) são em cada caso, dispostas em camadas em relação uma à outra.

As subunidades em camadas (X) e (Y) são preferivelmente dispostas para este fim verticalmente ou horizontalmente em relação uma à outra numa forma de dosagem de acordo com a invenção, em que em cada caso uma ou mais subunidades em camadas (X) e uma ou mais subunidades em camadas (Y) podem estar presentes numa forma de dosagem, de tal forma que, além das sequências de camadas preferidas (X)-(Y) ou (X)-(Y)-(X), podem ser consideradas quaisquer outras sequências de camadas desejadas, opcionalmente em combinação com camadas que contenham os componentes (a) e/ou (b).

Outra forma de dosagem preferida de acordo com a invenção é uma na qual a subunidade (Y) forma um núcleo que é completamente envolvido pela subunidade (X), em que pode estar presente uma camada de separação (Z) entre as ditas camadas. Essa estrutura é preferivelmente também adequada para as formas em multipartículas acima definidas, em que

ambas as subunidades (X) e (Y) e uma camada de separação opcionalmente presente (Z) que tem que satisfazer o requisito de dureza de acordo com a invenção, são formuladas numa só e mesma forma de multipartículas. Numa outra concretização preferida de uma forma de dosagem de acordo com a invenção, a subunidade (X) forma um núcleo que é envolvido pela subunidade (Y), em que esta última compreende pelo menos um canal que conduz desde o núcleo até à superfície de uma forma de dosagem.

A forma de dosagem de acordo com a invenção pode compreender, entre uma camada da subunidade (X) e uma camada da subunidade (Y), em cada caso uma ou mais, preferivelmente uma camada de separação opcionalmente entumescível (Z) que serve para separar a subunidade (X) espacialmente de (Y).

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção compreender as subunidades em camadas (X) e (Y) e uma camada de separação opcionalmente presente (Z) numa disposição pelo menos parcialmente vertical ou horizontal, a forma de dosagem preferivelmente toma a forma de um comprimido, um coextrudido ou um laminado.

Numa concretização particularmente preferida, a totalidade da superfície livre da subunidade (Y) e opcionalmente pelo menos parte da superfície livre da(s) subunidade(s) (X) e opcionalmente pelo menos parte da superfície livre da(s) camada(s) de separação opcionalmente presente (Z) pode ser revestida com pelo menos uma camada barreira (Z') que previne a libertação do componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f). A camada barreira (Z') deve também cumprir as condições de dureza de acordo com a invenção.

Outra concretização particularmente preferida de uma forma de dosagem de acordo com a invenção compreende uma disposição vertical ou horizontal das camadas das subunidades (X) e (Y) e pelo menos uma camada de empurrar (p) disposta entre elas e opcionalmente uma camada de separação (Z) em cuja forma de dosagem a totalidade da superfície livre da estrutura em camadas constituída pelas subunidades (X) e (Y), a camada de empurrar e a camada de separação opcionalmente presente (Z) é provida de um revestimento semi-permeável (E)

que é permeável a um meio de libertação, i.e., convencionalmente um líquido fisiológico, mas substancialmente impermeável ao ingrediente activo e ao componente (c) e/ou (d) e/ou (f), e em que este revestimento (E) compreende pelo menos uma abertura para libertação do ingrediente activo na área da subunidade (X).

Uma forma de dosagem correspondente é conhecida dos peritos na arte, por exemplo, sob o nome de sistema terapêutico osmótico oral (OROS), assim como o são os materiais e métodos adequados para a sua produção, *inter alia* de US 4612008, US 4765989 e US 4783337.

Numa outra concretização preferida, a subunidade (X) de uma forma de dosagem de acordo com a invenção apresenta-se na forma de um comprimido, cujo bordo e opcionalmente uma das duas faces principais está coberto com uma camada barreira (Z') que contém o componente (c) e/ou (d) e/ou (f).

Os peritos na arte compreenderão que as substâncias auxiliares das subunidades (X) ou (Y) e da(s) camada(s) de separação opcionalmente presentes (Z) e/ou da(s) camada(s) barreira (Z') utilizadas na formulação de uma forma de dosagem de acordo com a invenção variarão em função da sua disposição numa forma de dosagem de acordo com a invenção, do modo de administração e em função do ingrediente activo particular dos componentes opcionalmente presentes (a) e/ou (b) e/ou (e) e do componente (c) e/ou (d) e/ou (f). OS materiais que tenham as propriedades necessárias são, em cada caso conhecidos *per se* dos peritos na arte.

Se a libertação do componente (c) e/ou (d) e/ou (f) da subunidade (Y) de uma forma de dosagem de acordo com a invenção for prevenida com a assistência de uma cobertura, preferivelmente uma camada barreira, a subunidade pode consistir em materiais convencionais conhecidos dos peritos na arte, desde que contenha pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) para cumprir a condição de dureza de uma forma de dosagem de acordo com a invenção.

Se uma camada barreira correspondente (Z') não for providenciada de forma a prevenir a libertação do componente

(c) e/ou (d) e/ou (f), os materiais das subunidades devem ser seleccionados de tal forma que a libertação do componente particular (c) e/ou (d) da subunidade (Y) seja virtualmente impedida. Os materiais que são apresentados abaixo como sendo adequados para produção da camada barreira podem preferivelmente ser utilizados para este fim.

Os materiais preferidos são aqueles que são seleccionados de entre o grupo que compreende alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, poli[bis(p-carboxifenoxi)propano e ácido sebácico] copolímeros, preferivelmente numa razão molar de 20:80 (disponível comercialmente sob a designação Polifeprosan 20®), carboximetilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitroceluloses, polímeros com base em ácido (met)acrílico e os seus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenoglicóis, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, poli(álcool vinílico), éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos e poliuretanos e os seus copolímeros.

Os materiais particularmente adequados podem ser seleccionados de entre o grupo que compreende metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxibutilmetilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose (de peso molecular baixo, médio ou elevado), acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, carboximetilcelulose, triacetato de celulose, sulfato de celulose sódio, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poli-isobutilo, metacrilato de poli-hexilo, metacrilato poli-isodecilo, metacrilato de polilaurilo, metacrilato de polifenilo, acrilato de polimetilo, acrilato poli-isopropilo, acrilato de poli-isobutilo, acrilato de polioctadecilo, polietileno, polietileno de baixa densidade, polietileno de alta densidade, polipropileno, polietilenoglicol, polietileno, óxido de tereftalato de polietileno, poli(álcool vinílico), éter polivinílico isobutílico, acetato de polivinilo e cloreto de polivinilo.

Os copolímeros particularmente adequados podem ser seleccionados de entre o grupo que compreende os copolímeros de metacrilato de butilo e metacrilato de isobutilo, copolímeros de éter metilvinílico e ácido maleico com peso molecular elevado, copolímeros de éter metilvinílico e éster monoetílico de ácido maleico, copolímeros de éter metilvinílico e anidrido maleico e copolímeros de álcool vinílico e acetato de vinilo.

Outros materiais que são particularmente adequados para formular a camada barreira são policaprolactona preenchida com amido (WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (DE 19753534 A1, DE 19800698 A1, EP 0820698 A1), poliéster uretanos alifáticos e aromáticos (DE 19822979), poli-hidroxiálcanoatos, em particular poli-hidroxibutiratos, poli-hidroxivaleratos, caseína (DE 4309528), polilactidas e copolilactidas (EP 0980894 A1).

Os materiais referidos acima podem opcionalmente ser misturados com outras substâncias auxiliares convencionais conhecidas dos peritos na arte, seleccionadas de entre o grupo que compreende monostearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, glicéridos semi-sintéticos, óleo de rícino hidrogenado, palmitostearato de glicerilo, beenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnésio, ácido esteárico, estearato de sódio, talco, benzoato de sódio, ácido bórico e sílica coloidal, ácidos gordos, triglicéridos substituídos, glicéridos, polioxiálquilenoglicóis e seus derivados.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção compreender uma camada de separação (Z'), a dita camada, tal como a unidade descoberta (Y), pode preferivelmente consistir nos materiais definidos acima descritos para a camada barreira. Os peritos na arte compreenderão que a libertação do ingrediente activo ou do componente (c) e/ou (d) da subunidade particular pode ser controlado pela espessura da camada de separação.

A forma de dosagem de acordo com a invenção exhibe uma libertação controlada do ingrediente activo. É

preferivelmente adequada para administração duas vezes por dia aos pacientes.

A forma de dosagem de acordo com a invenção pode compreender um ou mais ingredientes activos pelo menos parcialmente em forma de libertação controlada, em que a libertação controlada pode ser alcançada com a assistência de materiais e métodos convencionais conhecidos dos peritos na arte, por exemplo introduzindo o ingrediente activo numa matriz de libertação controlada ou por aplicação de um ou mais revestimentos de libertação controlada. A libertação do ingrediente activo deve, no entanto, ser controlada de tal forma que as condições mencionadas acima sejam cumpridas em cada caso, por exemplo, de tal forma que no caso da administração correcta de uma forma de dosagem, o ingrediente activo ou ingredientes activos seja virtualmente completamente libertada antes do componente opcionalmente presente (c) e/ou (d) poder exercer um efeito prejudicial. A adição de materiais que realizam libertação controlada deve sobretudo não prejudicar a dureza necessária.

A libertação controlada a partir de uma forma de dosagem de acordo com a invenção é preferivelmente alcançada por introdução do ingrediente activo numa matriz. As substâncias auxiliares que actuam como materiais de matriz controlam a libertação do ingrediente activo. Os materiais de matriz podem, por exemplo, ser hidrófilos, materiais formadores de gel, a partir dos quais a libertação do ingrediente activo de processa principalmente por difusão, ou materiais hidrófobos, a partir dos quais a libertação do ingrediente activo se processa por difusão a partir dos poros na matriz.

Os materiais hidrófobos fisiologicamente aceitáveis que são conhecidos dos peritos na arte podem ser utilizados como materiais de matriz. Os polímeros, particularmente preferivelmente éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas acrílicas são preferivelmente utilizados como materiais de matriz hidrófilos. A etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, poli[ácido (met)acrílico] e/ou os seus derivados, tais como os seus sais, amidas ou ésteres são muito particularmente preferivelmente utilizados como



materiais de matriz.

Os materiais de matriz preparados a partir de materiais hidrófobos, tais como polímeros hidrófobos, ceras, gorduras, ácidos gordos de cadeia longa, álcoois gordos ou éteres ou ésteres correspondentes ou as suas misturas são também preferidos. Os mono- ou diglicéridos de ácidos gordos C12-C30 e/ou C12-C30 e/ou ceras ou suas misturas são particularmente preferivelmente utilizados como materiais hidrófobos.

É também possível utilizar misturas dos materiais hidrófilos e hidrófobos acima definidos como materiais de matriz.

O componente (C) e o componente opcionalmente presente (D), que servem para alcançar a resistência à rotura de pelo menos 500 N que é necessária de acordo com a invenção podem ainda servir também opcionalmente como materiais de matriz adicionais.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção se destinar a administração oral, pode também preferivelmente compreender um revestimento que seja resistente aos sucos gástricos e que se dissolva em função do valor de pH do ambiente de libertação. Por meio deste revestimento é possível assegurar que a forma de dosagem de acordo com a invenção passa através do estômago não dissolvida e que o ingrediente activo é libertado apenas nos intestinos. O revestimento que é resistente aos sucos gástricos preferivelmente dissolve-se a um valor de pH compreendido entre 5 e 7,5.

Os materiais e métodos correspondentes para a libertação controlada de ingredientes activos e para a aplicação de revestimentos que sejam resistentes aos sucos gástricos são conhecidos dos peritos na arte, por exemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edição, 1998, Medpharm Scientific Publishers.



### Método para determinação da resistência à rotura

Para verificar se um polímero pode ser utilizado como componente (C) ou (D), o polímero é prensado para formar um comprimido com um diâmetro de 10 mm e uma altura de 5 mm utilizando uma força de 150 N, a uma temperatura que pelo menos corresponde ao ponto de amolecimento do polímero e é determinada com a assistência de um diagrama DSC do polímero. Utilizando comprimidos produzidos desta maneira, a resistência à rotura é determinada com o dispositivo descrito abaixo de acordo com o método para determinação da resistência à rotura de comprimidos publicado na Farmacopeia Europeia 1997, página 143-144, método no. 2.9.8.. O dispositivo utilizado para a medição é um dispositivo de teste de materiais "Zwick Z 2.5",  $F_{max} = 2,5$  kN com um estiramento máximo de 1150 mm, que deve ser estabelecido com 1 coluna e 1 fuso, uma eliminação inferior a 100 mm e uma velocidade de teste ajustável entre 0,1 e 800 mm/minuto, em conjunto com software de controlo de teste. A medição é efectuada utilizando um pistão de pressão com insertos aparafusados e um cilindro (diam. 10 mm), um transdutor de força,  $F_{max}$ . 1 kN, diâmetro = 8 mm, classe 0,5 desde 10 N, classe 1 desde 2 N a ISO 7500-1, com certificado de teste do fabricante M para DIN 55350-18 (força bruta Zwick  $F_{max} = 1,45$  kN) (todos os dispositivos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha) com norma no. BTC-FR 2.5 TH. D09 para o dispositivo de teste, norma no. BTC-LC 0050N. P01 para o transdutor de força, norma no. BO 70000 S06 para o dispositivo de centralização.

A **Figura 1** mostra a medição da resistência à rotura de um comprimido, em particular o dispositivo de ajustamento (6) do comprimido (4) utilizado para este fim, antes e durante o tratamento. Para este fim, o comprimido (4) é mantido entre a placa de pressão superior (1) e a placa de pressão inferior (3) do dispositivo de aplicação de força (não apresentado) com a assistência dos dois dispositivos de aperto de 2 partes, que são em cada caso apertados firmemente (não apresentado) com a placa de pressão superior e inferior, uma vez o espaço (5) necessário para acomodar e centrar o comprimido tenha sido estabelecido. O espaço (5) pode ser estabelecido movendo os dispositivos de aperto de 2 partes

horizontalmente para fora ou para dentro em cada caso sobre a placa de pressão sobre a qual estão montados.

Os comprimidos classificados como sendo resistentes à rotura sob uma carga específica incluem não só aqueles que não se partiram mas também aqueles que podem ter sofrido deformação plástica sob a acção da força.

No caso de uma forma de dosagem de acordo com a invenção, a resistência à rotura é determinada de acordo com o método definido, sendo também testadas outras formas de dosagem diferentes de comprimidos.

Os Exemplos que se seguem ilustram a invenção puramente a título de exemplo e sem restringir o conceito geral da invenção.

### Exemplos

#### Exemplo 1

Componentes	Por comprimido	Por lote
Cloridrato de Tramadol	100,0 mg	1495,0 g
Polietileno, óxido de NF, MW 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 mPa.s	33,5 mg	500,8 g
Polietilenoglicol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butil-hidroxitolueno (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Peso total	335,0 mg	5008,2 g

A quantidade indicada de BHT foi dissolvida em etanol (96%), de tal forma que foi obtida uma solução etanólica a 7,7% (massa/massa). Esta foi misturada inicialmente com 150 g de óxido de polietileno num misturador de alta velocidade durante 30 minutos e em seguida a quantidade remanescente de óxido de polietileno foi adicionada e a agitação continuou durante mais 30 minutos. A composição foi seca durante 12 h a 40°C.

Todos os outros componentes foram adicionados e misturados durante 15 minutos num misturador de queda livre. A mistura em pó foi levada em porções para uma extrusora. A

extrusão foi efectuada utilizando uma extrusora de parafuso duplo modelo Micro 27 GL 40 D com um diâmetro de fuso de 18 mm fabricada por Leistritz (Nürnberg). Foram utilizados parafusos com pontas embotadas, sendo a fixação hex na extremidade dos parafusos fechada com uma tampa. A fieira utilizada foi uma fieira redonda que pode ser aquecida, com um diâmetro de 8 mm. A totalidade do processo foi efectuada sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

Os parâmetros seguintes foram seleccionados para extrusão:

Velocidade do parafuso:	100 rpm
Caudal:	4 kg/h
Temperatura do produto:	125°C
Temperatura do invólucro:	120°C

O extrudido, que ainda estava quente, foi arrefecido sob uma atmosfera de azoto. O cordão arrefecido foi partido em comprimidos biplanares.

A resistência à rotura dos comprimidos foi determinada de acordo com o método definido. Os comprimidos não se partiram quando expostos a uma força de 500 N. Os comprimidos não conseguiram ser cominuídos nem com um martelo nem com a assistência de um almofariz e de um pilão.

A cor do cordão arrefecido ou dos 10 comprimidos obtidos a partir daquele foi determinada a N 9,5/ utilizando o "Munsell Book of Colour", de tal forma que uma forma de dosagem produzida pelo processo de acordo com a invenção não exhibia nenhuma descoloração devida a termoformação com a assistência de uma extrusora.

Lisboa,

### REIVINDICAÇÕES

**1.** Forma de dosagem à prova de abuso termoformada por extrusão sem descoloração, caracterizada por, em adição a um ou mais ingredientes activos com potencial de abuso (A) opcionalmente em conjunto com substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis (B), compreender pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), em que o(s) componentes(s) (C) e opcionalmente (D) estão presentes em quantidades tais que a forma de dosagem exhibe uma resistência à rotura de pelo menos 500 N.

**2.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se apresentar na forma de um comprimido.

**3.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizada por conter como polímero (C) pelo menos um polímero seleccionado de entre o grupo que compreende polietileno, poli(óxido de metileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de etileno), polipropileno, poli(cloreto de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros e as suas misturas, preferivelmente poli(óxido de etileno).

**4.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada por o poli(óxido de etileno) (C) ter um peso molecular de pelo menos 0,5 milhões.

**5.** Dosagem de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por o peso molecular do poli(óxido de etileno) (C) ser pelo menos de 1 milhão.

**6.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por o peso molecular do poli(óxido de etileno) (C) ser de 1-15 milhões.

**7.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por conter como cera (D) pelo menos uma cera natural, semi-sintética ou sintética, com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C.

**8.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7,

caracterizada por a cera (D) ser cera de carnaúba ou cera de abelhas.

**9.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada por o ingrediente activo (A) ser pelo menos um ingrediente activo seleccionado de entre o grupo que compreende opióides, tranquilizantes, estimulantes, barbituratos e outros narcóticos.

**10.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por compreender adicionalmente pelo menos um dos componentes seguintes a)-f):

- (a) pelo menos uma substância que irrita as passagens nasais e/ou a faringe,
- (b) pelo menos um agente de aumento da viscosidade, que com a assistência de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forma um gel com o extracto obtido a partir da forma de dosagem, gel esse que preferivelmente permanece distinguível visualmente quando introduzido numa outra quantidade de um líquido aquoso,
- (c) pelo menos um antagonista para o ingrediente activo ou ingredientes activos com potencial de abuso,
- (d) pelo menos um emético,
- (e) pelo menos um corante como agente aversivo,
- (f) pelo menos uma substância amarga.

**11.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por o componente (b) ser pelo menos um agente de aumento da viscosidade seleccionado de entre o grupo que compreende celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulose sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), farinha de alfarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutos citrinos

ou de maçãs (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), amido de milho ceroso (C\*Gel 04201®), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)®), farinha de guár (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), carragenina iota (Frimulsion D021®), goma caraia, goma gelana (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), farinha de semente de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de maçã, hialuronato de sódio, goma adragante, goma tara (Vidogum SP 200®), goma welana de polissacárido fermentada (K1A96), goma xantana (Xantural 180®).

**12.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 10 ou reivindicação 11, caracterizada por o componente (c) ser pelo menos um antagonista de opióides seleccionado de entre o grupo que compreende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalida, nalmexona, nalorфина, nalufina e um composto correspondente fisiologicamente aceitável, em particular uma base, um sal ou solvato.

**13.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada por conter pelo menos um ingrediente activo pelo menos parcialmente em forma de libertação controlada.

**14.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por cada um dos ingredientes activos com potencial de abuso (A) estar presente numa matriz de libertação controlada.

**15.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por o componente (C) e/ou o componente opcionalmente presente (D) servir também como material de matriz de libertação controlada.

**16.** Processo para a produção da forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por,

- z) os componentes (A), (B), (C) e o componente opcionalmente presente (D) serem misturados e os componentes opcionalmente presentes (a) a (f) serem co-misturados ou, se necessário, serem misturados



separadamente com a adição do componente (C) e opcionalmente (D),

- y) a mistura resultante mistura ou as misturas resultantes ser/serem aquecidas na extrusora pelo menos até ao ponto de amolecimento do componente (C) e extrudidas através do orifício de saída da extrusora por aplicação de força,
- x) o, ainda plástico, extrudido ser partido em pedaços e formado numa forma de dosagem ou
- w) o extrudido partido em pedaços arrefecido e opcionalmente ser conformado na forma de dosagem,

em que os passos de processo y) e x) e opcionalmente os passos de processo z) e w) são realizados sob uma atmosfera de gás inerte.

**17.** Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por a mistura dos componentes de acordo com z) ter também lugar na extrusora sob uma atmosfera de gás inerte.

**18.** Processo de acordo com a reivindicação 16 ou reivindicação 17, caracterizado por a mistura de acordo com z) ser coextrudida ou extrudida separadamente.

**19.** Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado por a mistura ou as misturas de acordo com z) serem extrudidas através de uma fiação com pelo menos um orifício.

**20.** Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado por ser utilizada uma extrusora de parafuso duplo para o realizar.

**21.** Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado por o extrudido ser dividido em pedaços por corte.

**22.** Processo de acordo com qualquer uma das

reivindicações 16 a 21, caracterizado por o extrudido ter a forma de um cordão e ser conformado e dividido em pedaços com a assistência de rolos de calandragem em contrarotação compreendendo recessos opostos na sua manga exterior.

**23.** Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 21, caracterizado por o extrudido dividido em pedaços ser peletizado ou prensado em comprimidos.

**24.** Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 23, caracterizado por ser utilizado azoto como atmosfera de gás inerte.

**25.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 obténível pelo processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 24.

Lisboa,

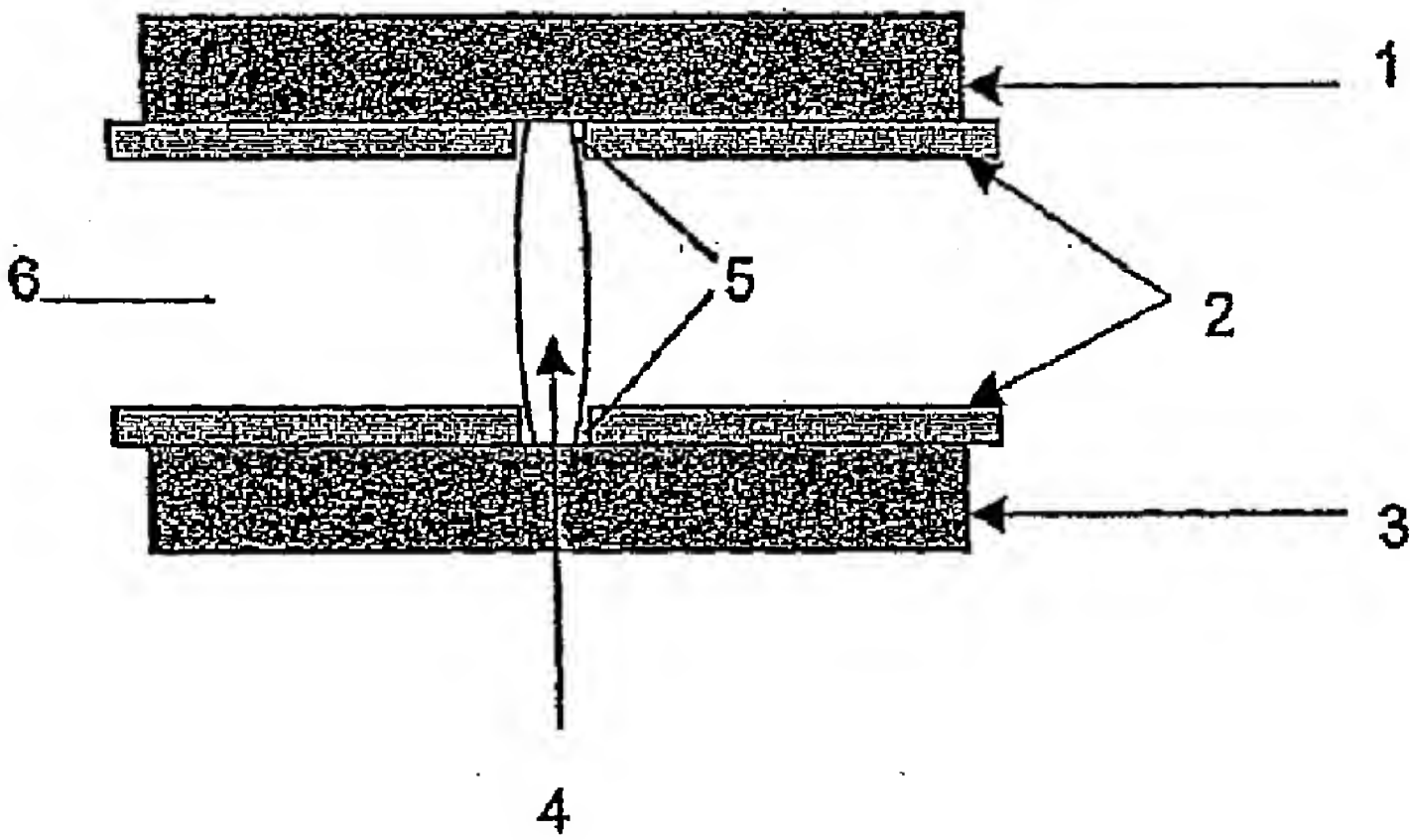


Fig. 1